1940

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. Cobet

Besondere Verlaufsformen der Leukämien aus den Jahren 1932–39

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

W. Blumenthal

aus Magdeburg

...NE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Halle (Saale) 1940

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Cobet

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Grund

Tag der mündl. Prüfung: 21. 11. 40 bis 26. 11 40

Druck: Ostdeutsche Druckerei und Verlagsanstalt, Inh. Otto Jung, Halle/S.

Über das Wesen der Leukämien herrschen seit längerer Zeit die verschiedensten Meinungen. Die einen fassen sie als einen hyperblastischen Prozeß des hämatopoetischen Markes auf, die anderen als echte Geschwülste, Blastomatosen, wieder andere suchen zu vermitteln, indem sie Leukämien, bei denen maligne Geschwülste — aus leukämischen Zellen bestehend — vorkommen, für eine Erkrankung sui generis ansprechen. (Z. B. Sternberg: Leukosarkomatose, u. a.) Huek (2) z. B. sagt, daß die Leukämien mehr geschwulstähnlichen Charakter haben und bezeichnet als eigentliches Wesen der Leukämien die Durchsetzung innerer Organe mit blutbildendem Gewebe mehr nach Art von malignen Tumoren; aber auch die Möglichkeiten des Wiedererwachens embryonaler Fähigkeiten hält er für möglich.

In neuerer Zeit hat Apitz (3) einen Beitrag zur Frage der Natur der Leukämien geliefert. Nachdem er eingehend über die Cytologie, Unreife, destruierendes Wachstum, Irreversibilität der Leukämien geschrieben hat, geht er auf die Leukämien der Tiere ein, weist auf die Konstanz der übertragenen Zellstämme und unter anderem auf die Tatsache hin, daß die gleichen Versuchsbedingungen einmal zur Leukämie, ein andermal zur Sarkombildung führen, um schließlich die Natur der menschlichen Leukämie zu behandeln. Er meint, daß der Nachweis einer metastatischen Leukämie bei Sarkomen einerseits, das Vorkommen echter Sarkombildung bei gewöhnlichen Leukämien andererseits, auch zu einem Urteil über die menschlichen Leukämien führen könnte. Er führt folgende Fälle an:

a) Lymphadenose mit sekundärer Tumorbildung.

b) Metastatische Lymphadenosen bei Lymphosarkom, wobei er den leukämischen Zellen keine Charakterveränderung, sondern eine ihnen innewohnende neoplastische Natur zuspricht.

c) Ein Fall von Sarkom, ohne Leukämie, bei dem aber die Metastasen die Lokalisationen hatten, wie wir es bei den Infiltrationen der Leukämien gewöhnt sind.

In erster Linie auf Grund dieser Fälle, d. h. der Fähigkeit typischer Leukämien zur Sarkombildung und der Entwicklung metastatischer Lymphadenosen aus Lymphosarkomen, meint er den Nachweis der Malignität leukämischer Wucherungen erbracht zu haben. Wir werden später sehen, ob nicht auch einige Fälle aus der hiesigen Klinik im Sinne Apitz's zu verwerten sind.

Zuerst möchte ich einige Fälle kurs skizzieren, die nur insofern von Interesse sein mögen, als bei ihnen die verschiedensten Lokalisationsmöglichkeiten zum Ausdruck kommen, deren die leukämischen Infiltrate fähig sind. Sternberg (4) z. B. schreibt bezüglich der Lymphadenose: „Umfangreiche streifenförmige Einlagerungen und Knoten finden sich häufig auch (außer Leber und Milz) in den Nieren, sowie in geringerem Grade in anderen inneren Organen, z. B. Speicheldrüsen, Keimdrüsen. Häufig sind Lymphfollikel in den Schleimhäuten beträchtlich vergrößert und schon mit freiem Auge sehr deutlich sichtbar, so namentlich am Zungengrund, im Rachen, im gesamten Magendarmschlauch, Larynx und Nase." „Mehrfach wurden bei der leukämischen Lymphadenose auch spezifische Veränderungen der äußeren Haut, namentlich des Gesichtes beobachtet, indem kleinere und größere, oft sogar sehr umfangreiche, geschwulstartige Bildungen zur Entwicklung kommen."

„Sehr oft sind die Sinnesorgane oder das Zentralnervensystem der Sitz von Infiltraten oder kleinen Blutungen." Auf den letzten Punkt soll später noch etwas eingegangen werden.

Fall 1. Martha F., 54 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Patellar-Sehnen-Reflex rechts fehlt vollständig. Röntgenbestrahlung. Bei Wiederaufnahme PSR. und ASR. beiderseits nicht auslösbar. Stauungslungen und Bronchopneumonische Prozesse. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: leukämische Myelose. U. a. Lungenödem mit pneumonischen Anschoppungen in den diffus leukämisch infiltrierten Lungen.

Fall 2. Otto K., 45 Jahre alt. Acute Myeloblastenleukämie. 6 Wochen vor der Aufnahme krank geworden. Magenbeschwerden, geschwollenes Zahnfleisch, z. T. leicht blutend. Leukocyten 116000. Temperatur 39,5°. Blutkultur steril. 7 Tage später: Leukocyten 262000, Leibschmerzen, Dyspnoe. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Myeloische Leukämie. U. a. ausgedehnte leukämische Infiltrate der Leber, der Nieren, des Rachens, des Zungengrundes, der Schleimhaut (!), des Dünn- und Dickdarmes, mit zahlreichen Geschwürsbildungen und oberflächlichen Nekrosen der Darmschleimhaut, der Harnblase und des Hodens.

Fall 3. Luise K., 41 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Seit einem halben Jahre matt, Aufnahme Oktober 1933. Leukocyten 399000. Nach Bestrahlung der Milz: Leukoc. 45200. Wiederaufnahme Mai 1934. Dämpfung über den Lungen rechts unten. Bronchovesiculäres abgeschwächtes Atmen. Temp. 37,5°, dann tagelang unter 37°. Stimmfremitus etwas deutlicher als links. Leukoc. 118500. Bestrahlung der Halsdrüsen und Milz. Danach Leukoc. 24400. Sehr jugendliches Differenzblutbild, allmählicher Temperaturanstieg. Ansteigen der Leukocytenwerte auf 83000 (Myeloblasten 15%, Pro-Myelocyten 49%, Myelocyten 13% usw.). Exitus. Klinisch Verdacht auf Infiltrate in den Lungenunterlappen. (Pneumonisch? Infarkte?) Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Myelose. U. a. leukämische Infiltrate der Schleimhaut des Coecums. Geringgradige Pachymeningitis hämorrhagica interna. Lungenödem. Weiter über die Lunge nichts angegeben. (Aus technischen Gründen konnte in das Sektionsprotokoll nicht eingesehen werden.)

Fall 4. Gertrud W., 28 Jahre alt. Myeloblastenleukämie. Hochgradige, nicht hypochrome Anämie (Hb. 44%, Ery. 1,94 Mill.). Leukocyten 38000. Im Differenzbild fast ausschließlich Myeloblasten. Thrombocyten fast völlig fehlend (4520 pro cbmm). In den letzten Tagen fast septische Temperaturen, für die sich neben der Leukämie kein pathologischer Organbefund als Erklärung bietet. Bluttransfusionen. Danach Ansteigen und kurz darauf wieder Abfallen der Hb.- und Erythrocytenwerte. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Myeloblastenleukämie. U. a. multiple

knotige Myeloblasteninfiltrate der beiden Nieren mit Blutungen. Besonders ausgedehnte Knotenbildungen an der Markrindengrenze.

Fall 5. Walter S., 52 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. Gesichtslymphome: facies leontina. Erste Aufnahme 1928. Arsenbehandlung. Wiederaufnahme 1930. Milz zwei bis drei Querfinger unter dem Rippenbogen. Nach drei Bestrahlungen: Milz „verschwunden". Wiederaufnahme 1934. Anamnese: In den letzten 2 Jahren wurde er immer schwächer, außerdem trat eine zunehmende Verschwellung der Lippen, Nase und Ohren auf. Schließlich bildeten sich im ganzen Gesicht und auf der Kopfhaut stark geschwollene Knoten. Desgleichen traten solche Knoten auch an den Fingern, Unterarmen und Oberarmen auf. Befund: Haut blaß, schuppend und trocken. An den Unterschenkeln: Haut rotbraune Färbung. Besonders starke Schuppung. Weiche livide verfärbte Knoten an Händen, Unterarmen und Oberarmen. Lymphome des Gesichts: Facies leontina. Entlassung.

Fall. 6. Emil K., 58 Jahre alt. Wurde wegen lymphatischer Leukämie schon öfter in hiesiger Klinik behandelt. Letzte Aufnahme: Im Bereich der Zähne das gesamte Zahnfleisch in gangränösem, jauchig stinkigem Zerfall begriffen. Leukocyten um 25000. Lymphocyten schwankend von 97% bis 100% im Diff.-Bild. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: leukämische Lymphadenose. U. a. leukämische Schwellung des Zungengrundes, der Tonsillen mit vereinzelten Tonsillarpröpfen. Sehr geringfügige münzenförmige leukämische Infiltrate der Darmschleimhaut dicht oberhalb der Ileocöcalklappe.

Fall 7. Robert S., 30 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Ein Viertel Jahr vor der Aufnahme bei einer Fliegeruntersuchung beiderseits eine Stauungspapille festgestellt. Erste Aufnahme: Oktober 1936. Leukoc. 307200. 2mal Röntgenbestrahlung der Milz je 30% H.E.D. Leukoc. 44000. Wiederaufnahme April 1937. Am Rumpf regellos verstreut einige blaßrote Hautinfiltrate. Schwer stillbares Nasenbluten. Thrombopenie (7760 pro cbmm). Zeitweise erhöhte Temperaturen. Einige Tage vor dem Exitus:

Leukoc. 205000. 94% Myeloblasten. Pathol.-anat. Diagnose: Myeloische Leukämie. U. a. leukämische Infiltrate in der Leber und in den Nieren, hier z. T. in knotiger Form und besonders in den Wirbelkörpern. Hier deutlich tumorartige Knoten. Pathol. Veränderungen in der Schädelhöhle nicht angegeben.

Fall 8. Martha D., 43 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Lunge rechts hinten vom 8. B.W.D. abwärts absolute Dämpfung mit abgeschwächter Atmung und abgeschwächtem Stimmfremitus. Röntgenaufnahme der Lunge später doppelseitiger Erguß. Hilusverbreiterung. Tumor? Lymphangitis carcinomatosa? Leukoc. 11600. Diff.: Eos. 2%, Jugendl. 2%, Stab. 3%, Segm. 43%, Lymphoc. 50%, Monoc. 1%. Thrombopenie. Zeitweise leichte Blutungen. Letzte Blutentnahme: Leukoc. 25000. Diff.: Myeloblasten, Myelocyten, Segmentkernige, Lymphocyten, Mikromyeloblasten? Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Myelose. U. a. zahlreiche myeloische Infiltrate in allen Organen, tumorartigen Charakter in der Lunge annehmend. Pleuratranssudat beiderseits. Beginnende Herdpneumonien beider Unterlappen.

Fall 9. Alwin S., 61 Jahre alt. Wird in schwerkrankem Zustand eingewiesen. Leukoc. 700000. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Lymphadenose. U. a. lymphoide Umwandlung aller Lymphknoten unter Bildung von z. T. mannsfaustgroßen Tumoren, besonders im Bereich der Bauchhöhle. Torfiger Zerfall der bds. Hiluslymphknoten mit Einbruch in die Pulmonalarterien. Schleimig-eitrige Bronchitis bei Bronchiektasen im linken Oberlappenbezirk. Chron. Lungenödem. Stärker entzündlich im r. Lungenunterlappen.

Hinweisen möchte ich in diesem Zusammenhang auf die Fälle 10 lymphatische Leukämie: leukämische Infiltrate der Magenwandung; 11 acute myeloische Leukämie: leukämische Infiltrationen des Epicards; 16 lymphatische Leukämie (acuter Verlauf): faustgroßer Mediastinaltumor, leukämische Infiltrationen des Hodens; 17 Mikromyeloblastenleukämie (subacuter Verlauf): leukämische Infiltrationen des Uterus, fragliche der Lungen;

19 Chloroleukämie: Hautinfiltrate, auch der Schleimhaut; 24 myeloische Leukämie: multiple leukämische Hautinfiltrate.

Eine Zusammenfassung der bisher angeführten Fälle ergibt, daß es sich um 13 Leukämien handelt, bei denen die leukämischen Infiltrate auch andere Organe als nur Leber, Milz und Niere befallen haben. Und zwar handelt es sich um vier lymphatische (Fall 5, 6, 10, 16) und neun myeloische Leukämien (Fall 1, 2, 3, 7, 8, 11, 17, 19, 24). Dies mag insofern bemerkenswert erscheinen, als man im allgemeinen den lymphatischen Leukämien eine größere Tendenz zuschreibt, Infiltrationen in den Organen zu machen. Um acute Leukämien handelte es sich in vier (2, 11, 16, 17), um chronische in neun Fällen (1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 19, 24). Wenn man die Zahl dieser Leukämien (12) zur Gesamtzahl aller auf besondere Verlaufsformen untersuchten Leukämien (50) in Beziehung setzt, so ergibt sich ein Verhältnis von 24%, bei denen die leukämischen Infiltrationen Lokalisationen hatten, die wir als seltener bezeichnen. Es handelte sich um Infiltrationen in den Rachen (Fall 2), Zungengrund (Fall 2 u. 6), Schleimhaut von Dünn- und Dickdarm (Fall 2, 3, 6), Harnblase (Fall 2), Hoden (Fall 2, 16), Gesicht (Fall 5), Lungen (Fall 1, 8, fraglich im Fall 17), Haut (Fall 7, 19, 24), Magenwandung (Fall 10), Epicard (Fall 11) und Uterus (Fall 17).

Tumorartige Knoten fanden sich in fünf Fällen (und zwar handelte es sich um zwei lymphatische [Fall 9, 16] und drei myeloische Leukämien [Fall 4, 7, 8]). Von diesen verliefen zwei acut und zwar eine Myeloblastenleukämie (Fall 4) und eine lymphatische Leukämie (Fall 16). Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß acute Leukämien seltener sind als chronische, darf man auf eine besondere Neigung acuter Leukämien, tumorartige Knoten zu bilden, schließen. Ob es allerdings berechtigt ist, aus dieser kleinen Zahl solche Schlüsse zu ziehen, erscheint fraglich.

Es handelte sich um Knotenbildungen an der Markrindengrenze der Niere (Fall 4, 7), tumorartige Knoten im Wirbelkörper (Fall 7), myeloische Infiltrationen, in der Lunge tumorartigen Charakter annehmend (Fall 8), lymphoide Umwandlung aller Lymphknoten unter Bildung von z. T. mannsfaustgroßen

Tumoren (Fall 9) und um einen faustgroßen Mediastinaltumor (Fall 16).

In den bisher angeführten Fällen war an einigen Stellen von tumorartigen Knoten die Rede, aber nicht von infiltrierendem und destruierendem Wachstum derselben. Bezüglich dieser Tatsache seien folgende Fälle angeführt:

Fall 10. Wilhelm A., 63 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. Leukocyten 25800; 86,5% Myelocyten. Exzision eines Lymphknotens aus der r. Leistenbeuge. Mikrosk. Befund: „Das histol. Bild des Lymphknotens entspricht ganz den bei der lymphat. Leukämie vorkommenden Lymphknotenveränderungen. Die ganze Struktur des Lymphknotens ist verwischt, alles gleichmäßig durchsetzt von lymphoiden Zellen, die auch an manchen Stellen die Kapsel nicht ganz respektieren, sondern durchwuchern. In den Blutgefäßen der Lymphknotenkapsel auffallend zahlreich lymphoide Zellen. Diagnose: leukämische Lymphadenose.“ Nach 1½ Jahren sterbend eingeliefert. Aus der pathol.-anat. Diagnose: lymphatische Leukämie. U. a. leukämische Infiltrate der Magenwandung. Von infiltrativem Wachstum weiter keine Rede.

Fall 11. Willi B., 59 Jahre alt. 5 Wochen vor der Aufnahme Beginn der Beschwerden. 3 Tage vorher beim Blick nach links Doppelbilder (l. Augapfel geht beim Blick nach links nicht mit). Zunehmende Atemnot und Schmerzen beim Atmen in der Oberbauchgegend. Röntgen. Diagnose: Mediastinaltumor. Pleuraerguß rechts unten. Im Ausstrich des Punktats ähnliche myeloblastische Zellen wie im Blut. Das sanguiolente Punktat ist steril. Myeloisches Blutbild. Plötzliches kolossales Ansteigen der Leukocyten von 18000 auf 137000. Unter unerträglicher Atemnot allmählich Exitus. Letzte Blutuntersuchung: Leukoc. 211200 (Myeloblasten 73%, Mikro-Myeloblasten 22%, N. Meta-Myelocyten 2%, N. Stab. 1%, N. Segm. 2%). Augenuntersuchung ergab eine kornförmige Blutung im Bereich der Macula, die im Zentrum resorbiert erscheint. (Thrombopenie zwischen 10 bis 18000.) Die Abducenslähmung nicht geändert. Pathol.-anat. Diagnose: Acute myeloische Leukämie. U. a. tumorartige leukämische Wucherungen im Bereich des vorderen Mediastinums,

besonders in der Thymusgegend mit Übergreifen auf die Lungenwurzelgegenden und auf die Pleura. Leukämische Infiltrate des Epicards mit exsudativer Pericarditis. Kleiner fraglicher Blutungsherd in der Brücke des Gehirns. Aus dem Sektionsprotokoll: Schnitte durch Großhirn, Kleinhirn und Stammganglien ergeben makroskopisch keine Besonderheiten. Überall nur Blutpunkte und kleine Blutungen. In der Brücke kleiner roter nicht fortwischbarer Fleck, der als Blutung imponiert und mehr an der rechten als an der linken Seite sich befindet. Medulla oblongata o. B. Abgangsstellen der Hirnnerven o. B. Auch nicht am Abducens. Mikroskopisch: Infiltration des Herzbeutels: leukämische Zellwucherungen, größtenteils aus Rundzellen bestehend. Vielfach aber auch noch unregelmäßige Zellgestaltung, so daß manchmal etwas unruhige, fast an Tumoren erinnernde Partien entstanden sind.

Dieser Fall verdient nicht nur Beachtung wegen seiner neurologischen Komplikation — die Abducenslähmung würde möglicherweise durch eine Blutung im Bereich der Abducenskerne verursacht sein — auf die später noch einmal kurz zurückgekommen werden soll, sondern auch wegen des mikroskopischen Befundes aus dem Sektionsprotokoll. Lehnt doch Apitz Sternbergs Begriff der Leukosarkomatose unter anderem mit dem Hinweis ab, daß groß- und kleinzellige Wucherungen in den von ihm angeführten Fällen vorkamen, und daß die Wucherungen nicht aus jenen großen einkernigen Zellen allein bestehen, die das Blutbild beherrschen.

Fall 12. Horst B., 15 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Chloroleukämie. Zwei Wochen vor der Aufnahme wurde eine Anschwellung der Schläfe bemerkt. Zunehmendes Schwächegefühl. Die Augen traten immer stärker hervor. Es trat eine auffallende Blässe der Haut ein. Aufnahme: Unter der Haut der Schläfe etwa handtellergroße, glatte auf der Unterlage wenig verschiebliche und etwas pulsierende Geschwulst. Auf dem Schädeldach zahlreiche erbsengroße, harte, unverschiebliche Knötchen zu fühlen. Beiderseits Protrursio bulbi. Leber überragt etwa handbreit den rechten Rippenbogen und ist etwas

druckempfindlich. Milz reicht bis zum linken Beckenkamm und ist ziemlich derb. Nasenbluten. Kann seit 3 Tagen nicht Wasser lassen. Pat. wurde in schwerkrankem Zustand der Klinik überwiesen. Am folgenden Tage Exitus. Blutbild: Hb. 28; Ery. 1,34 Mill.; Leukoc. 230400 (Myeloblasten 11%, Pro-Myelocyten 11%, N. Meta-Myelocyten 13%, Eos. Myelocyten 1%, Meta-Myelocyten 24%, Stab. 9%, Segm. 17%, kl. Lymphocyten 14%). Pathol.-anat. Diagnose: Chloromyelosarkomatose. U. a. großer erweichter Milztumor. Etwas vergrößerte Leber mit zahlreichen subkapsulären gelbgrünen Herden und grünen Massen entlang der Gefäße. Grüne Knoten in beiden Nierenkapseln. Grüne Tumorknoten subepicardial im Bereich des rechten Herzohres und über der Hinterwand des linken Ventrikels sowie subendocardial im rechten Ventrikel. Linsengroße Subpleurale grüne Knoten in beiden Lungen. Grüne Knoten im rechten Femurmark. Subperiostale grüne Tumormassen entlang der Wirbelsäule mit Übergreifen auf die rechtsseitige Ileopsoasmuskulatur. Subpleural gelegene grüne Tumormassen entlang der Rippen. Vollkommene Durchsetzung der Interkostalmuskulatur im Bereich der Rippenknöpfe. Subperiostale grüne Massen an der Innenfläche des Sternums, sowie an der Innen- und Außenseite beider Darmbeinschaufeln und des Kreuzbeins. Subperiostale bis kirschkerngroße grüne Knoten an der Oberfläche der Schädelkalotte, besonders im Bereich des linken Stirnbeines. Flächenhafte Tumormassen an der Innenfläche des Schädelknochens im Bereich beider Scheitelbeine mit Osteophytbildungen. Subperiostale grüne Tumorknoten in der hinteren rechten Schädelgrube, in der linken mittleren und in der rechten vorderen Schädelgrube. Subperiostale Tumormassen in beiden Augenhöhlen, besonders in der rechten mit starkem rechtsseitigem Exophthalmus. Übergreifen der subperiostalen flächenhaften grünen Tumormassen des Stirnbeins auf die Temporalmuskulatur beiderseits sowie auf die rechtsseitige Wangenmuskulatur. Vollkommene Durchsetzung der beiden Oberkieferhöhlen mit grünen Tumormassen. Zahlreiche grüne Tumormassen, meist flächenhaft, zuweilen aber auch knotenförmig, an der Duraaußen- und Innenfläche. Druckwirkung auf die linke Großhirnhemisphäre, Gyrus centralis.

Hämorrhagische Knoten in Blasen-, Rektum- und Dickdarmschleimhaut. Gründliche flache Knoten der Magenschleimhaut, vereinzelt auch im Dünndarm. Stärkere Schwellung aller Lymphknoten, teilweise mit Einlagerung gelbgrüner Knoten. Grüner Knoten im Pankreaskopfteil. Grüne Herde in beiden Hoden. Starke Schwellung des lymphatischen Rachenringes. Hautblutungen. Blutungen unter allen serösen Häuten, auch Nierenbeckenschleimhaut. Todesursache: Anämie, Lungenentzündung.

Wir haben hier eine Leukämie mit sarkomatösen Wucherungen vor uns, wie wir es oft bei Chloroleukämien gewohnt sind. Besonders möchte ich darauf hinweisen, daß nicht nur subperiostale Knoten, sondern auch infiltrative Wucherungen in die Muskulatur (Ileopsoas-, Wangen-, Rippenmuskulatur) vorkommen.

Je nach der Einstellung der Autoren wird eine solche Erkrankung entweder als Sarkom, oder blastomatöse Geschwulst sui generis angesehen, oder es wird die Tumornatur auch in diesem Fall in Abrede gestellt, eine Ansicht, deren Verständnis Schwierigkeiten bereiten muß.

Fall 13. Otto B., 52 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. 4 Jahre vor der Aufnahme Schwellungen der Halslymphknoten. Röntgenbestrahlung. Aus einer Nachricht von der Ohrenklinik ergab sich, daß der Pat. wegen Sarkom eine intensive Röntgenbestrahlung der bds. Halsdrüsen und der Tonsillen bekam. Probeexzision von einem auswärtigen Facharzt, Diagnose Lymphosarkom (Prof. Wätjen). Sonstige Drüsenschwellungen waren damals nicht zu finden. Bei der ersten Aufnahme Schwellungen der Hals-, Axillar-, Inguinallymphknoten. Leukoc. 54000 (Baso. 2%, Eos. 2%, Segm. 13%, Lympoc. 83%). Rotes Blutbild o. B. Unter Röntgentiefenbestrahlungen der Lymphdrüsenschwellungen wie der Milz gingen die Leukocyten allmählich auf 9800 zurück. Wird nach mehrmaligen Kontrolluntersuchungen (Lymphoc. 80—90%) und Röntgenbestrahlungen sterbend in die Klinik eingeliefert. Pathol.-anat. Diagnose: Lymphatische Leukämie. U. a. großer Milztumor, leukämisches Knochenmark. Vergrößerung der Lymphknoten. Keine sicheren lymphatischen Infiltrate in der Leber. Von Sarkomen keine Rede.

Dieser Fall verdient vielleicht insofern Beachtung, als Jahre vor der ersten Aufnahme ein Sarkom angenommen war, und außer Halslymphknotenschwellungen weiter keine Lymphknotenschwellungen zu finden waren. Möglicherweise ließ sich im Sinne Apitz's annehmen, daß das Sarkom das Primäre war und sich nach Röntgenbestrahlungen allmählich aus diesem eine Generalisation im Sinne einer Leukämie entwickelt hat.

Fall 14. Jacob B., 50 Jahre alt. Chronische Lymphadenose. Lymphknotenschwellungen am Hals, Achselhöhle, Leisten-, Ellen- und Kniebeuge. Milzvergrößerung. Blutbild: Hb. 71%; Ery. 4,76 Mill.; Leukoc. 23600 (Stab. 4%, Segm. 3%, kl. Lymphoc. 83%, gr. Lymphoc. 10%). Unter Bestrahlung Rückgang der Leukocyten auf 11800 (Jugendform 1%, Stab. 6%, Segm. 8%, kl. Lymphoc. 64%, gr. Lymphoc. 21%). Entlassung. Probeexzision eines Lymphknotens: „Die in Fettgewebe übersandten kleinen Lymphknoten lassen histologisch ein Lymphosarkom nicht deutlich erkennen. Es ist die Lymphknotenstruktur mit ihrem Sinus noch gut erhalten und nur einzelne Stellen zeigen insofern einen gewissen Verdacht auf vorliegende Neubildung, als an diesen lymphocytäre Zellen in die Kapsel eingewuchert sind. Keimcentren finden sich im Lymphknotenrindengewebe an keiner Stelle. Über einen Verdacht hinaus kann am histologischen Präparat nichts Sicheres gesagt werden. Diagnose: Lymphosarkomverdächtige Kapselwucherungen."

Der Bruder des Pat. (Fall 15) ist in hiesiger Klinik an einer leukämischen Lymphadenose gestorben, ein Neffe von ihm im Krankenhaus Bernburg an einem Rundzellensarkom behandelt, die Mutter an Blasenkrebs gestorben. Dieses merkwürdige familiäre Auftreten berechtigt auf eine anlagebedingte Disposition nicht nur zur Erkrankung an Hämoblastosen, sondern an Hämoblastosen und malignen Geschwülsten zu schließen. Eine Vererbung des Krebses gibt es nicht. Wohl aber spricht man gern von einer vererbbaren Anlage, an Krebs zu erkranken. Bezüglich der Frage der Tumornatur der Leukämien, mag dieser Umweg über die Vererbung durchaus interessant erscheinen.

Ich habe nun, angeregt durch diese Familienanamnese, 50 Krankengeschichten von an Leukämie Erkrankten durch-

gesehen, um den Prozentsatz derer festzustellen, in deren Familienanamnesen Angaben zu finden sind, die in obigem Sinne verwertet werden könnten. Das Ergebnis ist folgendes: ein Vater Magenkrebs, eine Schwester magenleidend, ein Vater (70 Jahre!) an Blasenoperation, ein Großvater und ein Vater Blasenkrebs, ein Großvater an einer großen Geschwulst operiert und dann gestorben, eine Schwester der Mutter Leukämie, ein Bruder an Leukämie, ein Neffe an Sarkom und eine Mutter an Karzinom. In rund 7 Fällen ließen sich also in der Famielenanamnese Erkrankungen an Tumoren und Leukämien feststellen. Bei 50 auf besondere Verlaufsformen der Leukämien untersuchten Fällen ergibt das einen Satz von rund 15%. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Exaktheit einer Familienanamnese bezüglich statistischer Erhebungen immer in Frage gestellt werden muß.

Fall 15. Friedrich B., 49 Jahre alt. Lymphosarkommetastasen. Zwei Monate vor der ersten Aufnahme Behandlung in der Ohrenklinik. Wucherungen der Tonsillen. Probeexzision: Lymphosarkom. Radiumbehandlung. Vor dem M. Sternokleidomastoideus eine Kette derber, indolenter Lymphknoten. Röntgentiefenbestrahlung. Erste Aufnahme: Inguinaldrüsen vergrößert. Leber, Milz nicht vergrößert. Blutsenkung 102 mm. Blutbild: Hb. 62%; Ery. 4,07 Mill.; Leukoc. 8800 (Eos. 5%, Stab. 25%, Segm. 45%, Lymphoc. 19%, Monoc. 6%). Röntgendurchleuchtung des Magens: eigenartiges bei Durchleuchtung sehr starres Relief mit rundlichen Aufhellungen, besonders im Anthrumteil. Röntgenaufnahme der Lunge: Metastasen am Hilus. (Atemnot bei Anstrengungen, Husten und schleimiger Auswurf. Kein Blut im Auswurf.) Pat. erhielt auf verschiedenen Feldern im ganzen 580% H.E.D. Wiederaufnahme nach 3 Monaten. Atemnot, Hustenreiz, mehrmals am Tage dünnbreiigen Stuhl. Blutsenkung 120 mm. Blutbild: Hb. 59%; Ery. 2,85 Mill.; Leukoc. 6400 (Baso. 1%, Eos. 7%, Stab. 5%, Segm. 73%, Lymphoc. 13%, Monoc. 1%). Hier wurde auch eine Sternalpunktion vorgenommen, die folgendes Ergebnis zeigte:

Leukoc. 21 600 Myeloblasten 1%
Pro-Myelocyten 3%

N. Myelocyten 16%
N. Metamyelocyten 23%
Eos. Metamyelocyten 3%
N. Stabkernige 30%
N. Segmentkernige 9%
Eos. Segmentkernige 3%
kl. Lymphocyten 11%
gr. Lymphocyten 1%.

Röntgendurchleuchtung des Magens: Polypöse Umwandlung des Schleimhautreliefs. Benigne oder maligne? Säurewerte des Magens: Anacidität. Rektoskopie: Eigentümliche Wulstungen der Schleimhaut mit kleinen Blutungen und wohl auch Nekrosen. Röntgendarmeinlauf: Polyposes des ganzen Dickdarms und Rectums. Röntgenaufnahme der Lunge: Unveränderter Befund im Vergleich mit der letzten Aufnahme. Kein sicherer Hinweis für Metastasen in der Lunge.

Letzte Aufnahme: Magenbeschwerden, häufiges Erbrechen. Stuhl 5- bis 6mal pro Tag, breiig. Lungen: Klopfschall rechts hinten oben mäßig verkürzt. Atemgeräusch vesikulär. Nach Durchleuchtung und Aufnahme kein Anhalt für Sarkommetastasen im Hilus oder Mediastinum. Leber und Milz anscheinend nicht vergrößert. Rektoskop: Erhebliche Verschlechterung gegenüber dem letzten Befund. Ausgedehnte Blutungen, Erosionen und Wulstungen. Bei 15 ein großer Krater. Rektumkarzinom oder Sarkom. Blutsenkung 112 mm. Blutbild: Hb. 62%; Ery. 3,6 Mill.; Leukoc. 4400 (Stab. 5%, Segm. 78%, Lymphoc. 16%, Monoc. 1%). Letztes Blutbild: Hb. 44%; Ery. 2,96 Mill.; Leukoc. 6200 (Segm. 81%, Lymphoc. 19%). Exitus an Pleuritis mit Pleuraempyem.

Pathol.-anat. Diagnose: Aleukämische Lymphadenose. U. a. Zustand nach Entfernung der Mandeln vor 3 Jahren und nach mehrfacher Radium- und Röntgenbestrahlung des Rachenringes vor 2 Jahren wegen Rachenringsarkoms nach klinischer Angabe. Jetzt kein Tumor nachweisbar. Fehlen der Mandeln. Atrophie des lymphatischen Gewebes des Rachenringes mit Verschwielung. Aleukämische Lymphadenose: Hochgradige leukämische Infil-

tration der Magenschleimhautfalten. Hochgradige leukämische Schwellung des lymphatischen Gewebes des ganzen Darmes, besonders beetartige Verdickung der Peyer'schen Plaques. Leukämische Infiltration der Wand des Appendix mit beginnender Einschmelzung dieser Infiltrate und Perforation in den Douglas. Beginnender Peritonitis in dem Douglas. Entzündlicher Milztumor. Pleuritis bds. mit Pleuraempyem. Entzündliche Schwellung der Hilus-, Bif- und paratrachealen Lymphknoten.

Aus dem Sektionsprotokoll: Histol. Untersuchung der Leber: Großtropfige, periphäre Verfettung. Geringe Lymphocytenansammlungen im periportalen Gewebe, nicht intraacinös. Histol. Untersuchung des Magens: Stärkste Wucherung von Lymphocyten in den stark verbreiterten Magenschleimhautfalten. Kein Anhalt für Sarkom. Peyer'sche Haufen: starke Vergrößerung des Peyer'schen Haufens durch stärkste Entwicklung des lymphatischen Gewebes. Umschriebene Partien von hyalinfibrösem Gewebe zwischen den Lymphocyten. Kein Anhalt für Sarkom.

Bei Betrachtung dieses Falles fällt einem der merkwürdige Unterschied zwischen klinischem Bild und pathol. Diagnose auf. Schilling (5) schreibt über Aleukämien: „Diese beruhen auf histologischer und pathologisch-anatomischer, klinisch äußerlich nachweisbarer leukämischer Erkrankung (Anämie, Drüsen, Milztumor), besitzen aber aus bisher unbekannten Gründen ein normales oder subnormales Blutbild („Aleukämisch"). Fälle mit leukämischem Blutbild, aber niedrigen Zahlen, bezeichnet man besser als Subleukämie. Aleukämische Zustände können temporär sein und in manifeste Leukämie übergehen. Während sie mit Sicherheit bei myeloischer Leukämie kaum beobachtet sind, finden sie sich häufiger als lymphatische Aleukämie."

Es bliebe zu erwägen, ob man diesen Fall als lymphatische Aleukämie bezeichnen wollte, oder ob man ihn nicht im Sinne Apitz verwenden könnte, indem als Primärerkrankung ein Lymphosarkom vorhanden war, das an sich so geheilt war, daß bei der Sektion nichts mehr zu finden war. Es hat sich aber generalisiert, nicht nur in den Lokalisationen, wie wir bei der Leukämie gewöhnt sind, sondern auch diffus, ohne daß es zu

einer Tumorbildung gekommen wäre, so daß pathol.anatomisch die Diagnose einer aleukämischen Lymphadenose restierte (s. vor allem die mikrosk. Befunde aus dem Sektionsprotokoll). Ich möchte mich der letzteren Ansicht anschließen, denn nach dem klinischen Bild konnte man keine Leukämie annehmen. Es waren Leber und Milz nie vergrößert. Der Sektionsbericht spricht von einem entzündlichen Milztumor. Hals- und Inguinallymphknoten waren vergrößert. Im Sektionsbericht ist von einer leukämischen Schwellung des lymphatischen Gewebes des ganzen Darmes die Rede, während für die Schwellung der Hilus-, Bif- und paratrachealen Lymphknoten eine entzündliche Ursache angegeben ist. Im Blutbild fällt die hohe Senkung auf (stets über 100 mm). Eine Anämie war allerdings stets vorhanden. Die Leukocyten zeigten normale bzw. hochnormale Werte. Im Anfang 8800, später 6400, dann 4400, zuletzt 6200 Leukocyten. Die Zahlen der Lymphocyten betrugen 19%, 13% und 19%. Es ist nie eine Unterteilung in kleine und große bzw. jugendliche Lymphocyten angegeben, so daß man das Naheliegendste annehmen darf, nämlich daß es sich um normale Lymphocyten gehandelt hat. Von Wichtigkeit in diesem Zusammenhang ist auch das Ergebnis der Sternalpunktion, die unter 21600 Leukocyten 11% kleine Lymphocyten und 1% große Lymphocyten ergab.

Auf der anderen Seite hat Apitz des öfteren darauf hingewiesen, daß die Zellen der Leukämien, auch wenn man diese als Neubildung auffaßt, unter anderem die Besonderheit haben, als sie ihren Charakter als Blutzellen bewahren und eine auffallende Neigung zu infiltrativem Wachstum zeigen.

Hier hätten wir dann einen Fall von primärem Sarkom, dessen „Metastasen" Eigenschaften von leukämischen Zellen haben.

Wenn wir zusammenfassend die letzten Fälle betrachten wollen, so haben wir fünf Leukämien, die pathol.-anatomisch einige Kriterien bösartigen Wachstums zeigen, in Beziehung zu 50 auf besondere Verlaufsformen untersuchte Leukämien gesetzt, rund 10%. Es handelt sich um drei chronische lymphatische und zwei acute myeloische Leukämien. Die ersteren zeigen folgende Besonderheiten: Fall 10: Aus der Probeexzision eines

Lymphknotens: Durchwucherung der Kapsel an manchen Stellen von lymphoiden Zellen. Das gleiche im Fall 14, wo „einzelne Stellen insofern einen gewissen Verdacht auf Neubildung zeigen, als an diesen lymphocytäre Zellen in die Kapsel eingewuchert sind.“ Fall 13: Hier war vor der Aufnahme in der hiesigen Klinik wegen Leukämie ein Rachenringsarkom bestrahlt. Letztere Diagnose wurde auch durch eine Probeexzision erhärtet. Es wurde erwogen, ob es sich hier nicht um ein primäres Rachenringsarkom gehandelt hat, das sich dann im Sinne Apitz' in Form einer Leukämie generalisiert hat. Auch wenn man aber das Rachenringsarkom als lymphatische Infiltration ansieht, so müssen sich doch Zeichen malignen Wachstums gezeigt haben, da sonst die Diagnose eines Sarkoms nicht gestellt worden wäre.

Weiterhin hatten zwei acute myeloische Leukämien folgende Besonderheiten: Fall 11: Tumorartige leukämische Wucherungen im Bereich des vorderen Mediastinums, besonders in der Thymusgegend mit Übergreifen auf die Lungenwurzelgegend und die Pleura. Ferner leukämische Infiltrate des Epicards. Mikroskopisch: „Größtenteils aus Rundzellen bestehend. Vielfach aber auch noch unregelmäßige Zellgestaltung, so daß manchmal etwas unruhige, fast an Tumoren erinnernde Partien entstanden sind.“ Und schließlich Fall 12, klinisch Chloroleukämie, phathologisch-anatomisch: Chloromyelosarkomatose. Neben vielen subperiostalen Tumoren ist vor allem das infiltrative Wachstum auf die Muskulatur, hier Ileopsoas-, Intercostal- und Temporalmuskulatur hervorzuheben. Es fällt auf, das die beiden letzten acuten Krankheiten im destruierenden und infiltrierenden Wachstum ihrer Infiltrate ein bedeutend aggressiveres Verhalten zeigen, als die drei chronischen Lymphadenosen, die weiter oben angegeben sind.

Schließlich wurde noch ein Fall (15) gezeigt, wo vor der Aufnahme in hiesiger Klinik ein Lymphosarkom der Tonsillen bestahlt wurde. Er wurde mehrfach wegen Metastasierung hier behandelt, und nie hat das klinische Bild für eine Leukämie gesprochen. Die pathol.-anat. Diagnose lautete auf Lymphadenose. Es wurde angenommen, daß es sich doch um Sarkommetastasen gehandelt hat, nur daß sie diffus metastasiert sind, so daß das Bild einer Lymphadenose restierte.

Wir haben bis jetzt Leukämien gesehen, bei denen sich Tumorbildungen, infiltratives und destruierendes Wachstum zeigte. Was die Metastasierung als weiteres Kriterium malignen Wachstums betrifft, so hat Apitz u. a. darauf hingewiesen, daß wegen des von vornherein infiltrativen Wachstums die Entwicklung primärer Tumoren beschränkt ist. Auch die gleichmäßige Verteilung der Infiltrate (ein Argument gegen die hämatogene Metastasierung) ließe sich erklären, daß bei keinem anderen Neoplasma die Möglichkeit der Wucherung maligner Zellen im Blut bestünde.

Sternberg schreibt von der Leukosarkomatose: „Von der Lymphadenose, der sie auf Grund der Blutveränderung zugezählt wurden, scheidet sie der anatomische Befund, i. e. die bösartige Wucherung des lymphatischen Gewebes. Von der Lymphosarkomatose, welcher sie zweifellos sehr nahe stehen, unterscheiden sie sich durch den Blutbefund und bis zu einem gewissen Grade auch durch die anatomischen Veränderungen einzelner Teile des lymphatischen Apparates."

Man kann aber die Grenzen nie scharf ziehen, da zwischen der Leukämie und Leukosarkomatose einerseits und zwischen der Leukosarkomatose und Lymphosarkomatose andererseits, sich fließende Übergänge befinden.

Naegeli (6) lehnt die Tumorauffassung aus verschiedenen Gründen ab. U. a. wegen der Tatsache, daß die Muskelbündel nie anders als etwa durch Kompression zu Grunde gehen, nie werden sie direkt durchwachsen, wegen der langen Dauer der chronischen und zu kurzen Dauer der acuten Formen, wegen der autochtonen Entstehung auf vorgeschriebener Bahn, entweder auf der myeloischen oder lymphatischen Reihe, wegen des Intaktbleibens der Funktion lebenswichtiger Organe trotz enormer leukämischer Infiltration. Er schreibt: „So verführerisch aber die Auffassung eines malignen Tumors in einem derartigen Fall sein kann, z. B. bei ‚Thymussarkom' wegen Einwucherung ins Perikard, Myokard, Zwerchfell, so gewichtig spricht eben die eingehende histologische Untersuchung wegen der Generalisation auf alle Organe und auf vorgeschriebener Bahn gegen diese Annahme." Apitz erklärte allerdings die Generalisation für eine

spezielle Eigenschaft der Leukämiezellen als Abkömmlinge des hämatopoetischen Systems, die im Blute wuchern können und wies auch darauf hin, daß die Leukämien das Bild der Systemerkrankung hervorrufen, die als Folge der besonderen Aufnahmebereitschaft der betr. Organe (Leukämiezellen — hämatopoetisches System) aufzufassen ist.

Naegeli lehnt ein genaues pathol.-anat. Kriterium hinsichtlich der Differenzierung maligner Tumor — leukämischer Tumor ab, mit der Begründung, daß selbst kompetente Pathologen in solchen Zweifelsfällen verschiedene Diagnosen abgaben.

Wie dem auch sei, in manchen Fällen kann man bei Betrachtung der vorliegenden Krankengeschichten sich nicht des Eindrucks erwehren, daß es sich bei der Leukämie um einen malignen Tumor handelt.

Wenn wir uns nun den neurologischen Komplikationen zuwenden wollen, die die Leukämien unserer Klinik zeigten, so möchte ich kurz auf Fall 11 hinweisen, wo klinisch eine Abducenslähmung bestanden hat. Die Nervenaustrittsstellen waren frei von leukämischen Infiltrationen, desgleichen war in der Augenhöhle keine Blutung nachzuweisen. Es bleibt daher nach dem pathol.-anat. Befund nur übrig, die Blutung in der Pons als Ursache anzunehmen, indem sie im Bereich des Kerngebietes des Abducens erfolgt ist.

Weiter möchte ich auf Fall 3 mit der Pachymeningitis hämorrhagica int. und Fall 1 mit dem Fehlen der Patellar- und Achillessehnenreflexe hinweisen. Roemheld (7) zitiert in einem Artikel die Auffassung amerikanischer Autoren, nach denen in rund 20% aller Leukämien neurologische Komplikationen vorhanden seien. Da sie aber meist wenig hervorstechend seien, würde auch bei der Sektion in dieser Hinsicht nicht genau untersucht. Vielleicht ist im Fall 1 eine Infiltration mit Schädigung der betr. Nerven verantwortlich für den Ausfall der Reflexe. Anatomisch ist aber nichts diesbezüglich angegeben.

Trömner und Wohlwill (8) haben sich in einer Arbeit mit Infiltrationen von Nervensubstanz durch leukämische Zellen befaßt und gaben anfangs eine Literaturübersicht über neurologische Erkrankungen bei Leukämien. Sie führten folgende Möglichkeiten an: 1. Leukämische Infiltrationen der Nervenwurzeln. 2. Der Leptomeningen, manchmal Miningitis vortäuschend. 3. Epidurale bzw. pachymeningitische Auflagerungen leukämischer Natur. 4. Kombinierte Systemerkrankung bzw. funikuläre Myelose. 5. Pachymeningitis hämorrhagica. 6. Zentrale Blutungen in die Gehirnsubstanz. 7. Leukämische Herdinfiltrate (Lymphome) der Hirnsubstanz. 8. Allgemeine Hirnreizerscheinungen, zu Krämpfen und Delirien führend, meist vor dem Tode, mehrmals bei Kindern gesehen. Außerdem sind natürlich noch die Nervenschäden anzuführen, die durch Druck von leukämischen Tumoren usw. verursacht werden, wie in Roemhelds Fall.

Fall 16. Kurt M., 15 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. 1½ Monate vor der Aufnahme stechender Schmerz im linken Ohr, dann schiefes Gesicht. 2 Monate vor der Aufnahme bemerkte er Knoten am Hals. Außerdem Husten und stechende Schmerzen beim Atemholen. Seit einiger Zeit dauernd Gähnen. Aufnahme. Petechiale Blutungsherde von nicht ganz Handtellergröße auf der Haut. Trigeminusaustrittsstellen links alle druckschmerzhaft. Facialis links in allen drei Ästen gelähmt. Klinisch Blutung oder Infiltration im Canalis Fallopii angenommen. Thorax: Links oben vollkommene Schalldämpfung mit abgeschwächtem Atemgeräusch. Drüsenschwellungen in der Hals- und Inguinalgegend. Blutungszeit 5 Minuten. Gerinnungszeit 12—21 Min. Leukoc. 194 400 (kl. Lymphoc. 73%, gr. Lymphoc. und jugendl. Lymphoc. 14%). Trombocyten 14 250. Unter zunehmendem Verfall Exitus.

Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Lymphadenose. U. a. leukämischer Mediastinaltumor. Leukämische Infiltrationen des Hodens. Fragliche Blutung im linken Canalis Fallopii. Facialislähmung links nach klinischer Angabe. Allgemeine Anämie. Regeneratorisches Knochenmark ohne ausgesprochen leukämische Komponente. Aus dem Protokoll: In Gegend der Thymus liegt ein über faustgroßer weicher Tumor von grauroter Farbe.

Fall 17. Berta-Lisa J., 24 Jahre alt. Mikromyeloblastenleukämie. Hirnblutung. Ein Viertel Jahr vor der Aufnahme Beginn der Erkrankung mit Unwohlsein usw. Leber, Milz nicht nachweislich vergrößert. Fieber. Blutkultur: Keine pathogenen Keime. Blutbild: Hb. 18%; Ery. 1,22 Mill.; Leukoc. 460000 (Myelobl. 84½%, Myeloc. 8%, Mast. ½%, Stab. 2%, Segm. 1%, Lymphoc. 4%); Thromboc. 44300. Zahnfleischblutungen. Bluttransfusionen. Unruhe. Benommenheit. Pat. atmet tief. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Myelose. U. a. leukämische Infiltrate des Uterus. Fragliche leukämische Infiltrationen der Lungen mit frischen Herdpneumonien an diesen Stellen. Frischere Blutungen in der Hirnsubstanz. Größere Blutung in der r. Thalamusgegend mit Einbruch in den Ventrikel, sowie weitergehend in den 3. und 4. Ventrikel. Abplattung der Hirnwindungen. Geringe Piatrübung über der Convexität.

Fall. 18. Gertrud T., 46 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Zwei gesunde Kinder, eine Fehlgeburt. Seit einem halben Jahr Vergrößerung der Milz. Seit 14 Tagen plötzlich sehr schwerhörig, ohne vorausgegangene Schmerzen. Wassermann negativ. Verlegung in die Ohrenklinik. Diagnose: Beiderseitige Ertaubung bei myeloischer Leukämie, verbunden mit Ausschaltung des Vestibularapparates beiderseits. Leukoc. 549600 (Lymphoc. 2%, Segm. 20%, Stab. 21%, Jugendl. 33%, Eos. Jugendl. 1%, Myeloc. 17%, Bas. Myeloc. 1%, Pro-Myeloc. 3%, Myelobl. 2%); Thromboc. 138240. Blutungszeit 1¼ Min. Gerinnungszeit: Anfang 2 Min., Ende 4½ Min. Besserung der Leukocytenwerte durch Bestrahlung. Exitus nach zwei Jahren. Sektionsbericht nichts Besonderes.

Es dürfte wohl anzunehmen sein, daß die Innenohrschwerhörigkeit mit der Leukämie in ursächlichem Zusammenhang steht, und zwar ist in erster Linie an Infiltrationen der betr. Nerven oder Blutung mit nachfolgender Schädigung zu denken. Ich möchte das letztere für wahrscheinlicher halten wegen des plötzlichen Beginnes. Die Doppelseitigkeit spricht mehr für eine zentrale Blutung, die, da sie schon zwei Jahre zurücklag, pathol.-anatomisch keinen deutlichen Befund zu ergeben braucht. Aller-

dings ist zu bedenken, daß die Thrombocytenwerte nicht hochgradig vermindert sind und Blutungs- und Gerinnungszeiten keine unnormalen Werte ergaben. Eine Alterschwerhörigkeit kommt wohl weniger in Frage, desgleichen eine Lues. Pat. hatte zwei gesunde Kinder trotz der einen Fehlgeburt, wobei aber aus dem Krankenblatt leider nicht ersichtlich ist, ob die Fehlgeburt nicht später als die beiden anderen Geburten erfolgt ist. Die Wassermannsche Reaktion war mehrfach negativ.

Fall 19. Rudolf R., 65 Jahre alt. Ein Jahr vor der Aufnahme wurde vom Arzt eine Leukämie festgestellt. Bestrahlung von Brustbein, beiden Oberschenkeln, Milz und Wirbelsäule. Vor einem halben Jahr Tränenträufeln beiderseits, sowie geringe Lidschwellungen. Später Ausschläge am Kinn und an der Oberlippe. Seit mehreren Jahren Nasenbluten, in letzter Zeit gehäuft und manchmal stundenlang anhaltend. Seit einem halben Jahr hört der Pat. schlecht auf dem linken Ohr. Aufnahme: Drüsenschwellungen im Hals, Axillar- und Inguinalgegend. In den Kieferwinkeln, besonders links, faustgroße, schmerzhafte, harte, gegen den Unterkiefer nicht abgrenzbare Schwellungen. Glasige, fast tumoröse Conjunctiva des Oberlides links. Ohren: Trommelfell links kein pathol. Befund. Rinné ergab Innenohrschwerhörigkeit. Der Dermatologe spricht die Hauterscheinung für ein leukämisches Infiltrat an. Ophtalmoskopische Untersuchung: Die Conjunctiva-Tarsi-Veränderungen sind bedingt durch die allgemein chronische Myelose. Die Schleimhaut zeigt spezifische leukämische Infiltrate. Auch am Fundus geringe Veränderungen der Gefäße.

Leber nicht tastbar. Nicht feststellbare Milz. Keine Resistenzen tastbar. Röntgenaufnahme des Schädels, da Verdacht auf Tumor besteht. Kein pathologischer Befund. Blutbild: Hb. 40%; Ery. 2,04 Mill.; Leukoc. 8000 (Myelobl. 53%, myeloblastenähnliche Zellen, wahrscheinlich Para-Myeloblasten 27%, Jugendl. 4%, Segm. 2%, Lymphoc. 14%). Sternalpunktion: Ergebnis 69000 (Myelobl. 35%, Pro.Myeloc. 3%, Myeloc. 2%, Metamyeloc. 2%, Stab. 2,5%, Segm. 1,5%, Monoc. 0,5%, Lymphoc. 8%, Plasmazellen 1%, Normobl. 35,5%, Makrobl. 7,5%). Polychromatische Erythrocyten und Poikilocytose.

Senkung 125/140.

Es handelt sich offensichtlich um eine myeloische Leukämie. Wegen des besonderen Verlaufes — Myeloblasten in so großer Zahl trotz des chronischen Verlaufes — der Infiltrationen, besonders auch der subperiostalen (Unterkiefer), wird die Diagnose auf Chloroleukämie gestellt, die durch einen gelblich-grünlichen Schimmer des Serums erhärtet wird.

Es leuchtet ein, die Innenohrschwerhörigkeit des Pat. in erster Linie auf Schädigung des betr. Nerven, wahrscheinlich Infiltration, zurückzuführen.

Fall 20. Franz S., 32 Jahre alt. Leukämische Myelose. Pat. klagt über schlechtes Sehvermögen. Aus dem augenärztlichen Bericht: Rechts über dem ganzen Fundus verstreut kleine fleck- und streifenförmige Hämorrhagien. Vereinzelt weiße Degenerationsherde der Retina. In der Fovea centralis und dicht unter ihr zwei, wahrscheinlich frische, Hämorrhagien. In deren Umgebung Ödem der Retina. Links Befund ähnlich wie rechts. Makula intakt. Wiederaufnahme. Leukocyten von 100000 auf 24000 nach Milzbestrahlung (einmal 20%, einmal 10% H.E.D.). Nach 3 Jahren Exitus. Sektionsbericht ohne Besonderheit.

Fall 21. Gertrud G., 27 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. Drei Wochen vor der Aufnahme Sehschwäche des rechten Auges, später auch des linken. Befund: Verschlechterung des Sehvermögens auf beiden Augen. Am Augenhintergrund kleine perivasculäre Hämorrhagien, die als Begleiterscheinung der Leukämie zu deuten sind. Unter zunehmendem Verfall Exitus. Pathol.-anat. Dignose: Myeloische Leukämie. U. a. Blutungen in beide Augenhintergründe.

Fall 22. Herbert L., 22 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Skleralblutungen beiderseits. Schmerzen im rechten Unterbauch mit Entlastungsstellung des rechten Oberschenkels. Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Myelose. U. a. frische ausgedehnte Blutung in das retroperitoneale Gewebe in Umgebung der rechten Niere mit Hämatom von 130 ccm und starker Vortreibung des Colon ascendens.

Auf diesen Bluterguß sind auch die Bauchbeschwerden des Pat. zurückzuführen.

Fall 23. Wilhelm T., 62 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. Babinski beiderseits positiv. Zungenbrennen. Zunge blaß, feucht. Blutuntersuchung: Hb. 75%; Ery. 2,81 Mill. F. I. größer als links. Leukocyten 88400. Lymphocyten 80%. Sternalpunktat ergab bei 84800 Zellen 94,5% Lymphocyten, 5% Normoblasten, Makroblasten und einzelne polychromatische Erythrocyten. Bei der Wiederaufnahme: Hb. 40%; Ery. 1,35 Mill.; F. I. = 1,3; Leukocyten 192000; Lymphocyten 98%. Der Ausstrich des Sternalpunktates bringt keine Unterlage für die Annahme, daß es sich um eine lymphatische Leukämie kombiniert mit perniciöser Anämie handelt. Durch interkurrente Pneumonie Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Lymphatische Leukämie. U. a. Leptomeningitis chronica fibrosa.

Fall 24. Fritz St., 49 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Fünf Jahre vor der Aufnahme wurde Leukämie festgestellt. Bestrahlungen. Bei der Aufnahme: Hb. 69%; Ery. 3,96 Mill.; Leukocyten 141000 (Myelobl. 5%, Pro-Myeloc. 5,5%, Myeloc. 10,5%, Baso. 1,5%, Jugendl. 13,5%, Stab. 17,5%, Segm. 34,5%, Baso. 9,5%, Eos. 1%, Lymphoc. 1,5%). Verschlechterung mit 69% Myeloblasten. Thrombocyten 69200. Nasenbluten und multiple Hautblutungen. Während des ganzen Aufenthaltes sehr starke Knieschmerzen. Röntgenbild der Knie ergab keinen pathologischen Befund. Später auch im Oberschenkel und in der Wade Schmerzen. Exitus. Die pathol.-anat. Diagnose ergab keinen Anhaltspunkt, die Ursache der starken wechselseitigen Beinschmerzen festzustellen. Es wäre denkbar, daß eine Schädigung der betr. Nerven möglicherweise durch leukämische Infiltrationen verursacht ist (s. a. Roemheld, wo klinisch und durch Röntgenuntersuchung nichts feststellbar war, und eine Schädigung der Nerven durch leukämische Zellen, bzw. durch Tumoren verursacht war). U. a. fand sich bei der Sektion eine ganz frische, erbsgroße, kortikale Blutung im linken Hinterhauptslappen. Multiple Hautinfiltrate.

Fall 25. Liselotte G., 21 Jahre alt. Myeloblastenleukämie.

Blutbild: Hb. 27%; Ery. 1,03 Mill.; Leukoc. 33800 (Myelobl. 58%, Pro- u. Myeloc. 19%, Metamyeloc. 3%, Segm. 4%, kl. Lymphoc. 16% [Mikromyelobl. ?]). Thrombocyten 20880. Nierensteinkoliken. Blutungszeit 5 Minuten. Verschlechterung. Ohrensausen (Anämie?). Haut-, Darm- und Nierenblutungen. Kribbeln in den Fingern. Trotz Transfusion, Cebion, Calcium, Sangostop, keine Besserung. Auftreten einer Purpura Cerebri. Lähmungen der rechten Seite. Links Facialis gelähmt. Exitus unter cerebralen Erscheinungen. Sektion verweigert.

Fall 26. Rosa S., 21 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Auch sie klagt über Schmerzen, die sich in erster Linie ins linke Knie, linken Ellenbogen und in der unteren Rückengegend lokalisierten. Linkes Knie und Ellenbogen kein Erguß palpabel. Reflexe normal auslösbar. Hb. 75%; Ery. 3,55 Mill.; Leukoc. 6300 (Eos. 47%, Stab. 1%, Segm. 34%, Lymphoc. 17%, Monoc. 1%). Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ergibt keinen pathologischen Befund. Röntgenaufnahme der Kniegelenke ergibt leichte Ausziehung lateral am Gelenkspalt der linken Tibia. Leichte Auffaserung der Corticalis in der Nähe des Köpfchens der rechten Fibula. „Dieser Befund ergibt also kaum Anhaltspunkte für die heftigen Knieschmerzen." Ansteigen der Leukocyten. Zeitweise Temperaturen. Blutkultur steril. Leukocyten 44000 (Myelobl. 12%, Myeloc. 8%, Metamyeloc. 4%, Eos. Stab. 1%, Neutroph. Stab. 8%, Eos. Segm. 35%, Neutroph. Segm. 28%, Lymphoc. 4%). Starkes Abfallen von Hb. 19% und Ery. 1,09 Mill. Letztes Blutbild 20% Myeloblasten. Absinken der Leukocyten auf ca. 25000. Klonische Krämpfe. 3½ Stunden später Exitus.

Auffällig ist an diesen Blutbildern die anfängliche Vermehrung der eosinophilen Zellen, die aber gegen Ende der Krankheit zu relativ normalen Werten absank.

Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Myelose. U. a. ausgedehnteste Blutungen. Pachymeningitis hämorrhagica. Bezüglich der jeder Therapie trotzenden Schmerzen ist aus der pathol.-anat. Diagnose kein Anhalt für deren Ursache zu finden, so daß es auch hier im Bereich der Möglichkeiten liegt, an eine direkte Schädigung der betr. Nerven zu denken. Bei den Sektionen

wurde auf derartige neurologische Komplikationen nicht besonders geachtet.

Fall 27. Kurt L., 17 Jahre alt. Acute myeloische Leukämie. Extreme Anämie. Hb. 21%; Ery. 860000; Leukoc. 11800, davon 61% Myeloblasten. Sternalpunktion: Leukoc. 93600, davon 93% Myeloblasten. Nasen-, Darmblutungen. Blutungszeit 31 Minuten. Gerinnunszeit: Anfang 14 Min., Ende 32 Min. Thromboc. 4320. Pat. reagiert auf Anruf zögernd, scheint verschlechtert zu hören. Nasenbluten unstillbar. Folgender Tag leichte Benommenheit. Übernächster Tag Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Myeloische Leukämie. U. a. Hirnoedem. Pachymeningitis hämorrhagica interna.

Fall 28. Gertrud E., 24 Jahre alt. Myeloische Leukämie. Ein halbes Jahr vor der Aufnahme heftige Schmerzen in Oberarmen und Oberschenkeln. Der hinzugezogene Arzt stellte Neuralgie fest. Behandlung zunächst erfolglos. Beginn der jetzigen Erkrankung vor einem Vierteljahr mit Schmerzen im Leib (Milz). Im Vordergrund standen noch immer die Neuralgien. Seit sechs Wochen Nachlassen derselben. Aufnahme. Reflexe normal. Heftige Krampfanfälle. Zuckungen im Gesicht, Krampfstellung der rechten Körperhälfte. Déviation conjugé nach rechts. Folgender Tag Exitus. Pathol.-anat. Diagnose: Leukämische Myelose. Keine nachweisbaren Hirnherde. Auch kein Hirnoedem u. ä. angegeben.

Hellich (9) beschrieb einen Fall, bei dem vor dem Tode Krämpfe auftraten vom Charakter einer Rindenepilepsie. (Grimmassieren, tonisch-klonische Zuckungen des linken Armes und Beines. Zuckungen der linken Gesichts- und Halsmuskulatur. Starre des nach rechts oben gerichteten Blickes, Reflexsteigerung, links positiver Babinski). In Analogie zu ähnlichen in der Literatur beschriebenen Fällen hatten sie größere Blutungen, eine Pachymeningitis hämorrhagica oder tumorähnliche leukämische Infiltrate in der Dura der betr. Seite erwartet. Statt dessen zeigten sich nur kleinere Blutungsherde in leukämische Infiltrate des rechten Thalamus, allgemeines Hirnoedem, keine Thromben, keinerlei mikroskopische Veränderungen an den harten oder weichen Hirnhäuten. Die Krämpfe wurden hier als sub-

cortikale (tonische Starre), durch Befallensein des Thalamus (wobei hervorgehoben wird, daß öfters viel größere Veränderungen des Thalamus ohne Erscheinungen beobachtet wurden) und cortikale (klonische Krämpfe) gedeutet. Letzteres durch partielles Oedem der umgebenden Hirnteile und Rinde.

Bei uns war keine pathologische Veränderung des Gehirns feststellbar, auch ließ sich eine Epilepsie aus der Vorgeschichte nicht feststellen.

Wenn wir zusammenfassend die neurologischen Komplikationen bei Leukämien betrachten wollen, so ergeben sich solche in 15 Fällen von 50 auf besondere Verlaufsformen untersuchten Leukämien, das ist ein Prozentsatz von 30%. Unter diesen waren 12 myeloische und 3 lymphatische Leukämien vertreten, was offensichtlich ein Überwiegen der Myelosen bedeutet. Acut bzw. subacut verliefen 4 Leukämien, und zwar eine acute lymphatische (16), zwei acute myeloische (Fall 11 u. 27) und eine Mikromyeloblastenleukämie von subacutem Verlauf (Fall 17).

Was die einzelnen neurologischen Komplikationen betrifft, so haben wir Schädigungen peripherischer Nerven in einem evtl. noch in 4 Fällen und zwar: Fall 16: Facialislähmung und möglicherweise als Nebenbefund Fall 1 mit dem Fehlen der Patellar- und Achilles-Sehnenreflexe, Fall 24 und 26 mit den Knieschmerzen unbekannter Aetiologie und Fall 28 mit den Extremitätenneuralgien. Es wird in diesem Zusammenhang auf die Ansicht amerikanischer Autoren, zitiert nach Roemheld (7), verwiesen, die in rund 20% aller Leukämien eine Schädigung der Nerven abschätzen, die aber wegen ihrer geringen klinischen Erscheinungen nicht weiter beachtet und auch bei den Sektionen nicht weiter verfolgt werden. Hellich (9) beschrieb 2 Fälle, die längere Zeit als Ischias imponierten, und bei denen später eine Leukämie auftrat. Blutungen in das Gehirn fanden sich in 4 Fällen und zwar: Fall 17: Thalamus, Fall 24: Erbsgroße corticale Blutung im linken Hinterhauptlappen, und Fall 25: klinische Diagnose: Purpura cerebri, Fall 11: Blutung in der Pons mit Abducenslähmung.

Die Hirnhäute waren befallen im Fall 3, 26 und 27: Pachymeningitis hämorrhagica interna, und Fall 23: Leptomeningitis chronica fibrosa.

Unter epileptiformen Krämpfen kam Fall 28 ad exitum, wo pathologisch-anatomisch keine krankhafte Veränderung des Gehirns nachweisbar war, und anamnestisch keine Epilepsie festgestellt werden konnte.

Die Sinnesorgane waren in 4 Fällen krankhaft verändert, und zwar bestanden im Fall 18 u. 19 eine Innenohrschwerhörigkeit und Fall 20 u. 21 Sehschwäche, durch Augenblutungen verursacht.

Zusammenfassend wäre noch zu bemerken, daß bei uns Blutungen die bei weitem häufigste Ursache neurologischer Komplikationen waren.

Zum Schluß möchte ich noch einige Fälle anführen, die das Wesen der Leukämien von anderen Seiten beleuchten könnten.

Fall 29. Anna B., 49 Jahre alt. Aplastische Anämie nach Leukämie. Aus der Vorgeschichte: Schwäche und Schmerzen im linken Oberbauch. Zeitweise Behandlung in der Chirurgischen Universitätsklinik in Halle. Nach Grieshammer (14) reichte bei der Aufnahme dort die druckempfindliche Milz handbreit über den Rippenbogen. „Leber 3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens. Blutstatus: Hb. 63%; Ery. 3,8 Mill.; Leukoc. 28000 (Myeloblasten 5%, Pro-Myeloc. 7%, Myeloc. 6%, Jugendf. 15%, Stab. 18%, Segm. 7%, Eos. 4%, Baso. 1%, Lymphoc. 32%, Monoc. 5%). An drei aufeinander folgenden Tagen wurde die Milz röntgenbestrahlt. Bei der Entlassung 12000 Leukocyten."

Aufnahme in hiesiger Klinik. In beiden Kieferwinkeln sind je eine etwa mandelgroße, harte, verschiebliche Drüse tastbar. In den Achselhöhlen und Leistengegenden sind keine vergrößerten Drüsen nachweisbar. Leber und Milz sind nicht zu tasten, auch perkutorisch nicht vergrößert. Blutbild: Hb. 20%; Ery. 1,07 Mill.; Leukoc. 808 (Jugendl. 6%, Stab. 30%, Segm. 28%, kl. Lymphoc.

36%). Thrombocyten 113420. Bluttransfusionen. Anstieg von Hb. und Ery. nach jeder Bluttransfusion, während die Leukocytenzahlen meist abfallen. Allmähliche Zunahme der Leukozytenzahlen unter großen Schwankungen: U. a. Leukoc. 1400 (Myeloc. 10%, Metamyeloc. 6%, Stab. 18%, Eos. Stab. 4%, Segm. 16%, Lymphoc. 46%). Leukoc. 5000 (Myelobl. 2%, Myeloc. 8%, Jugendl. 8%; Stab. 11%, Segm. 50%, Eos. 1%, Baso. 3%, Lymphoc. 17%). In den letzten 3 Tagen Ansteigen der Leukocyten auf 13000 (Myelobl. 4%, Pro-Myeloc. 2%; N. Myeloc. 12%, Bas. Myeloc. 1%, N. Metamyeloc. 14%; Eos. Metamyeloc. 3%, Bas. Metamyeloc. 1%, N. Stab. 28%, N. Segm. 27%, Lymphoc. 8%). Letztes Blutbild: Hb. 16%; Ery. 680000; Leukoc. 19800 (Myelobl. 5%, Pro-Myeloc. 3%, N. Myeloc. 9%; N. Metamyeloc. 18%, Eos. Metamyeloc. 3%, Stab. 25%, Segm. 27%, Eos. Segm. 2%, Baso. Segm. 1%, Lymphoc. 6%).

Voit (10) beschrieb einen Fall, bei dem es nach einer Panmyelophtise, die anscheinend geheilt war, plötzlich zum Bilde einer acuten Leukämie kam mit 72% Myeloblasten im Differenzbild. Er schloß daraus, daß die Panmyelophtise, Agranulocytose und acute Myeloblastenleukämie verschiedene Stadien einer Knochenmarksaffektion darstellen. Auch Henning (11) kommt auf Grund seiner Fälle zu ähnlichen Ansichten, die noch durch eingehende Sternalpunktionen gefestigt werden. Naegeli (13) schreibt über die Agranulocytose, daß bei ihr im Stadium der Erholung das Knochenmark und Blutbild für einige Tage leukämisch erscheinen, und wenn in diesem Stadium der Tod eintritt, die Diagnose acute Myeloblastenleukämie gestellt wird.

Man könnte annehmen, daß der Fall Voit's eine in diesem Stadium verstorbene Panmyelophtise darstellt, während die einzige „geheilte Leukämie" Gloors (12) eine Agranulocytose war, die in diesem Stadium als Leukämie diagnostiziert war und dann in Heilung überging.

Segerdahl (16) beschrieb einen Fall von Leukopenie mit normalen Thrombocytenwerten, der später unter dem Bilde einer Myeloblastenleukämie ad exitum kam. Es wurden Knochenmarkspunktionen vorgenommen, die im Sternum einen verhältnismäßig

hohen Prozentsatz von Myeloblasten ergaben, in den Rippen einen Satz von 90% Myeloblasten. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß das Blutbild in diesem Stadium noch eine Leukopenie zeigte, und erst später die Myeloblastenausschwemmung in Erscheinung trat. Die Verfasserin neigt zu der Annahme, daß die Myeloblastenproliferation auf eine bestehende Myelophtise eingesetzt hatte.

Nicht ganz klar sind aber diese Fragen bezüglich des Hiatus leukämicus. Naegeli steht nämlich auf dem Standpunkt, daß eine Agranulocytose in ihrem Heilstadium niemals einen Hiatus leukämicus zeige, und gibt diese Tatsache sogar als Differentialdiagnosticum gegenüber einer echten acuten Myeloblastenleukämie an, während der Hiatus gerade in Voit's Fall ganz ausgesprochen war (Leukoc. 12200; Myelobl. 72%, Jugendf. 4%, Stab. 1%, Segmentk. 21%, Eos. 1%, Monoc. 1%).

Wenn auch in unserem Fall eine so hochgradige Myeloblastenausschwemmung nicht da war, so zeigt er doch in gewissem Sinne einen ähnlichen Verlauf, wie die oben kurz angeführten Fälle aus der Literatur. Nur insofern möchte ich ihn als bemerkenswert ansehen, als vor der Panmyelophtise eine myeloische Leukämie (Chirurgische Klinik) diagnostiziert wurde.

Pathologisch-anatomisch zeigt dieser Fall folgende Besonderheiten, bezüglich deren ich Grieshammer (14) zitieren möchte: „Aus dem Sektionsbefund: Milz vergrößert, Gewicht 620 g. Auffallend steife Konsistenz, dunkelrote Schnittfläche. Leber etwas vergrößert, Gewicht 1810 g. Auffallend feste Konsistenz. Schnittfläche ausgesprochen braune Farbe. Die Läppchenstruktur ist deutlich zu erkennen. Mikroskopisch: Milz: Neben vereinzelt Megakaryocyten finden sich in der Pulpa zahlreiche axydasepositive Zellen von Aussehen der Myelocyten, gelegentlich auch myeloblastenähnliche Zellen. Leber: In den Läppchenzentren sind die Kapillaren stark erweitert, enthalten Myeloblasten, Myelocyten, vereinzelt Normoblasten, Erythrocyten, wenig Leukocyten.

Femur, Sternum und Wirbelsäule zeigen ein eigentümliches kompakt aussehendes hellgrau-rötliches Mark. Mikroskopisch: Anlagerung neuen Knochens auf präformierte Bälkchen in der

Spongiosa und eine Neubildung von Knochen in die spongiösen Räume hinein. Keinerlei Bilder einer vermehrten, nicht einmal einer physiologischen Resorbtion. Keine Ostitis deformans oder fibrosa, keine Marmorkrankheit. Knochenmark: Zu einem Drittel fibrös, zu einem Drittel fibrös-zellulär und zu einem Drittel zellulär. Reich an eosinophilen Myelocyten, eosinophilen Stabkernigen; weiter Myeloblasten und Myelocyten, viel weniger Stab- und Segmentkernige. Man könnte an ein myeloisches Mark denken, allein die in ungeheurer Menge vorkommenden eosinophilen Zellen, weiterhin die reichlich vorhandenen Knochenmarksriesenzellen, schließlich die sehr geringe Erytropoese sprechen für eine bestimmte Abart." Grieshammer hält den Fall für eine Erkrankung des Knochens und Knochenmarkes, das in der oben genannten Weise reagierte. Diese Ansicht sieht er durch die Tatsache gestützt, daß an den Stellen, wo reichlich neugebildeter Knochen erkennbar ist, insbesondere wo eine Ausfüllung des spongiösen Raumes durch neue Knochenstrukturen stattgefunden hat, sich vielfach ein auffallend faserreiches Mark findet. An vielen Stellen könne man aber ein Mark beobachten, das in seiner Ausgestaltung auf eine abnorme Reaktion schließen läßt. („Reichliches Vorkommen von Megakaryocyten, gesteigerte Phagocytose dieser Zellen von Erythrocyten, Phagocytose offenbar dem Endothel der Kapillaren entstammender Zellen von Erythrocyten, reichliches Vorkommen eosinophiler Zellen.")

Hinweisen möchte ich in diesem Zusammenhang auf Henning (11), der folgende Reaktionsformen des Knochenmarkes annimmt: Bei Myeloblasten habe man mit der Funktion der Reifung, beim Pro-, Meta-, Myelocyten mit vermehrter Teilung, beim Stab- und Segmentkernigen nur noch mit Reifung bzw. Abwanderung ins Blut zu rechnen. Tritt in der Peripherie ein Mehrbedarf an Granulocyten auf (was bei der Leukopenie dieses Falles denkbar erscheint), so reagieren die Myelocyten mit ihrer spez. Funktion, d. h. der Teilung. Es entsteht ein myelocytäres Knochenmark. Mit steigenden Reizen setzt die Knochenmarksreaktion immer höher an, bis in den schwersten Fällen auch die Myeloblasten, unter Aufgabe ihrer ursprünglichen Reifungstendenz in überstürzte Teilung geraten und den Körper über-

schwemmen (myeloblastisches Blutbild). In den Organen setzen sie dann ihre Zellteilungen fort.

Wir hätten dann möglicherweise hier primär eine Erkrankung der Knochen, nach Grieshammer des die Spongiosabälkchen überziehenden Endostes, das zu einer Schädigung des Knochenmarkes mit in erster Linie myelocytärer Reaktion führte, die aber an der Grenze der myeloblastischen Reaktion steht. Ausschwemmung der jugendlichen Zellen ins Blut, Metaplasie der Leber und Milz, wo sie ihre Teilung fortsetzen, die zu obig zitiertem Befund führten. Eine Bestrahlung der Milz vernichtete diese hauptsächlichste Stelle extramedulärer Myelopoese, so daß klinisch das Bild einer Panmyelophtise restierte, die unter erneuter ansteigender Teilungstendenz (siehe die steigende Linksverschiebung) jugendlicher Zellen bis zum leukämoiden Blutbild ad exitum kam.

In das Bild der Leukämien als Tumoren würde eine derartige Betrachtungsweise sehr gut hineinpassen.

Im Anschluß an die vorige Krankengeschichte sei folgender Fall ganz kurz skizziert:

Fall 30. Marie H., 62 Jahre alt. Panmyelophtise mit myeloblasten-leukämischem Endstadium. Jetzige Erkrankung seit 4 Wochen. Mattigkeitsgefühl, starke Gewichtsabnahme. Schweißausbrüche. Hohes Fieber. Septisches Zustandsbild. Verdacht auf Typhus oder Morbus Bang. Hohe Senkung. Blutkultur steril. Blutbild: Hb. 52%; Ery. 2,5 Mill.; Leukoc. 6200 (Eos. 2%, Monoc. 1%, Segm. 16%, kl. Lymphoc. 17%, gr. Lymphoc. 64%). Im Laufe der ersten 14 Tage leichtes Absinken von Hb. und Ery. Leukocyten 4000, davon 8% Segm. und 92% Lymphoc. Im weiteren Verlauf starkes Absinken von Hb. auf 21%, Erythrocyten auf 800000. Thrombocyten waren zuletzt 17140. Leukocyten 30000. Davon Myeloblasten (?) 68%. Eine Sternalpunktion ergab hier unter 56000 Leukocyten 64% Myeloblasten, 5% Promyelocyten, 5% Myelocyten usw. Überhaupt keine roten Stammzellen und Normoblasten. Einzelne polychromatische Erythrocyten. Höchstwahrscheinlich waren die großen Lymphocyten

in den ersten Blutbildern Myeloblasten, obwohl die Oxydasereaktion in 81% der Zellen negativ war. Exitus.

Pathol.-anat. Diagnose: Myeloblastenleukämie nach klinischer Angabe. Vorwiegend pyoides Knochenmark, besonders im Sternum und in der Wirbelsäule. Schwere nekrotisierendhämorrhagische Oesophagitis. Beginnende nekrotisierende Pharyngitis. Anatomisch keine nachweisbaren extramedullären myelopoetischen Herde.

Wir haben hier eine Erkrankung, die anfangs unter dem Bild der Agranulocytose, bei stärkerem Absinken der Hb.- und Ery.-Werte sowie der starken Verminderung der Thrombocyten unter dem Bild der Panmyelophtise, zuletzt als Myeloblastenleukämie verlief. Was zu der Schädigung des Knochenmarkes geführt hat, das in der oben angegebenen Weise reagierte, ist unbekannt. Stuhluntersuchungen auf Typhus, Ruhr usw. zeigten kein positives Ergebnis, die Reaktionen auf Morbus Bang waren negativ, desgl. Wassermann usw.. Sämtliche Blutkulturen blieben steril. Der Fall entspricht völlig den von Voit, Segerdahl und anderen veröffentlichten Fällen.

Von einer ganz anderen Betrachtungsweise aus gesehen, aber auch in dieses Bild passend, möchte ich folgenden Fall anführen:

Fall 31. Walter G., 54 Jahre alt, Landwirt. Karzinom, Leukämie, Gicht. Beide Eltern litten an Rheuma und Gicht. Eigene Anamnese: Vor 18 Jahren (im Frühjahr 1920!) zum ersten Male heftige Schmerzen in den Fingergelenken, die sich seitdem wiederholten. Fingergelenke z. T. verdickt. Vor 6 Wochen tat der Hals weh und wurde dicker. Schluckbeschwerden. Von der Hals-Nasenklinik hierher überwiesen. Pat. ißt wenig Fleisch. Aufnahme: Unregelmäßig verbackenes festes Drüsenpaket, etwas schmerzhaft, von Faustgröße an der rechten Halsseite unter dem Kieferwinkel. Links ist das Drüsenpaket etwas kleiner. In beiden Achselhöhlen mehrere nicht mit einander verbackene harte Drüsenschwellungen. Beiderseits einige bis bohnengroße Inguinaldrüsen. Leber überragt den Rippenbogen um drei Querfinger. Feste Konsistenz. Die ganze linke Bauchseite von einem

großen, derben Tumor ausgefüllt. Sämtliche Fingergelenke an beiden Händen sind knotig aufgetrieben und verdickt. Einige Gelenke nicht ganz zu strecken. Hals-Nasenklinik: Larynxkarzinom. Hb. 53%; Ery. 2,8 Mill.; Leukoc. 28000 (Myelobl. 4%, Promyeloc. 2%, N. Myeloc. 21%, N. Metamyeloc. 26%, Bas. Metamyeloc. 1%; Stab. 30%, Segm. 11%; Bas. Segm. 1%, Monoc. 1%, Lymphoc. 3%). Röntgenaufnahme der Hände: Beiderseits ausgebildete Gichtknoten.

Röntgenbestrahlung der Halsseite und des Milzpoles führte stets zu einem Gichtanfall durch vermehrten Abbau der leukämischen Zellen. Auch Vermehrung der Harnsäure im Blut (von 6,25 mg% auf 8,3 mg%). Das Blutbild zeigte ein Absinken der Leukocyten, einmal auf 1200 (Myelobl. 3%, Promyeloc. 1%, Metamyeloc. 2%, Stab. 14%, Segm. 31%, Monoc. 2%, Lymphoc. 47%). Diese plötzliche rel. Lymphocytose und Segmentose zeigt deutlich, daß die unreifen Formen der Granulocytenreihe in erster Linie geschädigt wurden. Gegen Ende Ansteigen der Leucocyten. Letztes Blutbild: Hb. 50%; Ery. 2,99 Mill.; Leukoc. 41600 (Promyeloc. 2%, N. Myeloc. 18%, N. Metamyeloc. 16%, Stab. 32%, Segm. 21%, Monoc. 2%, Lymphoc. 9%).

Pathol.-anat. Diagnose: Krebs des Zungengrundes, Gicht, myeloische Leukämie. U. a. starke Infiltrierung der hinteren Teile der Zunge und Übergreifen auf die Oberfläche der Epiglottis. Ausgedehnte Metastasen der beiderseitigen Halslymphknoten. Grobknotige Lebermetastasen. Leukämische Myelose. Leukämisches Knochenmark. Schwellung der Achsel- und Leistenlymphknoten. Gichtknoten, vorwiegend in den Fingergelenken. Harnsäureausscheidung in den Nierenpapillen. Leptomeningitis chronica fibrosa.

Friedrich v. Müller (1) beschrieb einen Fall von erhöhter Harnsäure im Urin, als harnsaure Diathese aufgefaßt. Außerdem „Purpura rheumatica", also Hautblutungen. Blutbild o. B. Nach 13 Jahren ausgesprochene Leukämie. Er hält es für wahrscheinlich, daß durch jahrelang vermehrtes zu Grunde gehen von Leukocyten (s. Harnsäure) ein Dauerreiz auf das leukopoetische System ausgeübt wurde, das mit dauernder vermehrter Bildung von

Leukocyten bis endlich zur irreversiblen Leukämie geführt hat. Er erinnert in diesem Zusammenhang an die Entstehung eines Blastoms durch chronische Reize (Teer-Röntgenkarzinom) und meint, ob nicht auch das gleiche für die Leukämien zutreffen könnte. Im übrigen gibt auch er Sternberg recht, der daran dächte, manche Fälle von chronischer Leukämie unter die Blastome einzureihen.

Einen völlig entsprechenden Fall haben wir vor uns. Auch hier war in einem langen Zeitraum vor der Leukämie eine Gicht vorhanden, für deren Entstehung trotz des Berufes des Pat. als Landwirt wohl eine exogene Ursache mit Sicherheit ausgeschlossen werden darf, da die Erkrankung im Jahre 1920 begann. Außerdem hatte der Pat. ein Karzinom, was insofern bemerkenswert ist, als es uns zur Vorsicht mahnt, Tumorbildungen bei Leukämien mit diesen ohne weiteres zusammenzubringen, denn wenn es zufällig ein Sarkom gewesen wäre, so wäre wohl ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen angenommen worden. Daß das Zusammentreffen nicht so außerordentlich selten ist, beweist ein Fall Penzolds (15) aus neuerer Zeit, wo bei einem Magenkarzinom gleichzeitig leukämische Infiltrationen in die Magenwandung vorhanden waren, und beide ineinander übergingen. Bauer, Direktor der Chirurg. Klinik in Breslau, erwähnte in einem Vortrag in der Medizinischen Gesellschaft in Halle, die Tatsache, daß Monocyten, in Krebsfiltrat gebracht, maligne degenerieren; jedoch erscheint es mir vorerst noch zu hypothetisch, in dieser Hinsicht bezüglich des letzten Falles Schlüsse zu ziehen.

Ich erinnere noch einmal an Fall 29, wo auf primäre Schädigung des Knochenmarks es möglicherweise zu einer myelocytären Reaktion desselben kam, die sogar als Leukämie imponierte und an den letzten Fall mit der wahrscheinlich jahrelangen Reizung des Knochenmarkes durch vermehrten Leukocytenverfall (s. Henning: Bedarf von Granulocyten in der Peripherie mit entsprechender Knochenmarksreaktion), die mit einer Leukämie endete.

Eines eigenartigen Befundes wegen möchte noch der letzte Fall angeführt werden.

Fall 32. Oskar S. 28 Jahre alt. Chronische myeloische Leukämie. Milz überragt 21 cm den Rippenbogen links. Blutbild: Hb. 61%; Ery. 3,62 Mill.; Leukoc. 238000 (Baso. 3%, Eos. 4%, Myelobl. 3%, Myeloc. 27%, Jugendl. 18,5%, Stab. 16,5%, Segm. 25,5%, Lymphoc. 2%, Monoc. 0,5%). Nach der ersten Milzbestrahlung mit 20% HED. weiße Blutkörperchen: 134000, etwas weniger junge Formen. Zweite Bestrahlung 11 Tage später mit 30% HED.: Milz kleiner, subjektives Wohlbefinden, Gewichtsanstieg. Dritte Bestrahlung 6 Tage später auf die Milz seitlich, 20% HED. Blutbild: Hb. 76%; Ery. 3,8 Mill.; Leukoc. 38300 (Bas. Myeloc. 1%, N. Myeloc. 11%; Bas. Jugendl. 2%, N. Jugendl. 17%, Stab. 22%, Bas. Segm. 1%, N. Segm. 33%, Lymphoc. 12%). Vierte Bestrahlung mit 20% HED. auf die Milz von dorsal. Leukoc. 16000. Deutlich weitere Verkleinerung der Milz. Schlußblutbild: Hb. 81%, Ery. 4,1 Mill., Leukoc. 12500 (Myeloc. 4,5%, Bas. Jugendl. 1%, N. Jugendl. 11,5%, Stab. 6%, Bas. Segm. 1%, Eos. Segm. 3,5%, N. Segm. 59%, Lymphoc. 12%). Wiederaufnahme 1¼ Jahr später. Leberrand überragt den Rippenbogen fast 3 Querfinger breit. Milz bis unterhalb des Nabels vergrößert. Kleine derbe Drüsen in beiden Achselgruben. Blutbild: Hb. 72%; Ery. 3,9 Mill.; Leukoc. 6200 (Promyeloc. 2%, Myeloc. 7%, Jugendl. 15%, Stab. 21%, Segm. 31%, Baso. 7%, Lymphoc. 17%). Thrombocyten 19500. Dauerndes Erbrechen. Beginnender Ikterus. Starke Druckschmerzhaftigkeit im Epigastricum rechts vor der Mittellinie. Dunkelgelbe Verfärbung der Haut. Multiple Hämorrhagien; starke Blutungsneigung. Letztes Blutbild: Hb. 77%; Ery. 3,7 Mill.; Thromboc. 11130; Leukoc. 8400 (Myelobl. 3%, Promyeloc. 2,5%, Myeloc. 7%, Bas. Myeloc. 4,5%, Jugendl. 12%, Stab. 19%, Segm. 34,5%, Baso. 10%, Lymphoc. 7,5%). Exitus.

Pathol.-anat. Diagnose: Großer fester Milztumor. Keine leukämischen Blutgerinsel. Keine Lymphknotenschwellungen. Hämorrhagische Diathese. Toxische Leberschädigung. Mit Oedem und Schwellung der Leber. Allgemeiner mittelstarker Ikterus. Cholämische Nephrose. Todesursache Anämie, Ikterus.

Epikrise (Prof. Wätjen): „Die histologische Untersuchung des Falles hat die überraschende Feststellung ergeben, daß in

den inneren Organen eigentliche leukämische Infiltrate nicht mehr vorhanden sind. Auch der große, zunächst als leukämisch imponierende Milztumor beruht nicht auf unmittelbar leukämischen Veränderungen, sondern vielmehr auf Vorgängen eines ausgedehnten Umbaues der wohl auf früheren Untergang von Milzgewebe zum großen Teil zu beziehen ist. Nekrosen und ihre Reste, ältere und frischere Blutungen müssen als Beweis dafür erscheinen. Besonders auffällig ist dabei eine sehr erhebliche Fibroadenie, die man vielleicht als Bestrahlungserfolg ansprechen muß. Damit ist der Kreis der besonders eigentümlichen Veränderungen des Falles noch nicht geschlossen. Das Auftreten des Ikterus in den letzten Lebenstagen, der auch im Obduktionsbefund als ein hepathogener anzusprechen ist und, wie das Histologische beweist, mit einer nicht sehr hochgradigen Störung der Leberzellen zu begründen ist, scheint von vornherein nicht mit der Grundkrankheit im Zusammenhang zu stehen. Es muß dahingestellt bleiben, wie weit die in der Milz postmortal bakteriologisch nachgewiesenen hämolytischen Streptokokken ätiologisch eine Rolle spielen. Immerhin bleibt es interessant, den Augenblick des Eintretens einer solchen Schädigung mit dem Zustand einer zumindest sehr stark herabgesetzten mesenchymalen Reaktionsfähigkeit des Organismus feststellen zu können."

Bei Betrachtung dieses Falles stellt man sich unwillkürlich die Frage, ob man das klinische Bild auch anders als Leukämie hätte deuten können. Zuletzt könnte man möglicherweise von einer Leukocytose mit starker Linksverschiebung sprechen, aber für die 238000 Leukocyten bei der Aufnahme mit ihren 27% Myelocyten bleibt m. E. keine andere Diagnose als die der Leukämie übrig. Auf der anderen Seite fehlen leukämische Infiltrationen in den Organen, von denen man doch annehmen darf, daß sie vor der Bestrahlung bestanden haben (Milz-Lebertumor). Allerdings möchte ich das Knochenmark als leukämisch bezeichnen. Aus dem Sektionsprotokoll: Das Knochenmark des rechten Femurs ist dunkelrot gefärbt und läßt einzelne dunklere schwarzrote Stellen erkennen. Das Knochenmark der Wirbelkörper ist dunkelrot bis bräunlich gefärbt. Mikroskopisch:

Femur: Lymphoidmark. Zahlreiche ungranulierte, an große Lymphocyten erinnernde Zellen. Wenige Normoblasten. Sehr viele Reticulumzellen, z. T. mit Erythro- und Leukophagien. Vereinzelte Knochenmarksriesenzellen.

Es darf wohl angenommen werden, daß die Zellen, die als lymphoid imponierten, Myeloblasten darstellen, deren verändertes Aussehen bei den übrigen außergewöhnlichen Veränderungen dieses Falles kaum Wunder nehmen könnte.

Zusammenfassung

Von etwa 50 Krankengeschichten aus den Jahren 1932 bis 1939 zeigten 32 im allgemeinen als seltener angesehene Verlaufsformen. Es wurden beschrieben:

A. Frage der Tumornatur der Leukämien.

1. Leukämien mit Infiltrationen in Organe, wo wir sie seltener zu sehen gewöhnt sind.
2. Leukämien mit tumorartigem Wachstum und infiltrativ-destruierendem Charakter.
3. Ein Rachenringsarkom, später mit klinischem Verdacht auf multiple Metastasierung und pathol.-anat. Diagnose einer Leukämie, wobei die Ansicht vertreten wird, daß es sich um Sarkommetastasen gehandelt hat, die nach Art der leukämischen Metaplasien bzw. Metastasen metastasiert sind.

B. Neurologische Komplikationen.

4. Neurologische Komplikationen bei Leukämien.

C. Besondere Verlaufsformen.

5. Ein Fall von Knochenmarkschädigung und leukämischem Blutbild.
6. Eine Gicht, mit Leukämie nach 18 Jahren.

7. Eine typische Leukämie ohne leukämische Infiltrationen der inneren Organe, die wahrscheinlich früher vorhanden waren. (Bestrahlungserfolg?) Fibroadenie der Milz.

8. Im Anschluß an Fall 14 wurden die Familienanamnesen daraufhin untersucht, wie oft bei Verwandten von Leukämikern anamnestisch maligne Geschwülste und Leukämien feststellbar waren. Es war in rund 15% der Krankengeschichten der Fall.

Schrifttum

1. Friedr. v. Müller: Münch med. Wochenschr. 1931, S. 400.
2. Huek: Pathol. Morphologie. 1937. Thieme, Leipzig.
3. Apitz: Virchows Arch., Bd. 299, 1 u. 2.
4. Henke-Lubarsch: Handbuch . . . 1926. Springer, Berlin.
5. Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 1926. Fischer, Jena.
6. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1931. Springer, Berlin.
7. Roemheld: D. Arch. f. klin. Med. 182, Heft 1.
8. Trömmer und Wohlwill: D. Ztschr. f. Nervenheilk. Bd. 100, S. 233.
9. Hellich: Ztschr. f. Nervenheilk. Bd. 128, S. 278.
10. Voit: Klin. Wochenschrift. 1938. Nr. 25.
11. Henning: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 178, S. 538.
12. Gloor: Münch. med. Wochenschrift. 1930. S. 1096.
13. Naegeli: Differentialdiagnose. 1937. Thieme, Leipzig.
14. Grieshammer: Verh. der Deutsch. Pathol. Gesellschaft Frankfurt 16. bis 18. September 1937.
15. Penzold: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 180.
16. Segerdahl: Fol. Hämatologica. Bd. 52.

Lebenslauf

Am 15. Juni 1915 wurde ich, Werner Winfried Blumenthal, als Sohn des Pfarrers Konrad Blumenthal zu Kösseln, Kreis Bitterfeld, geboren. Nachdem wir längere Zeit in Dingelstädt auf dem Eichsfeld gewohnt hatten, zog mein Vater 1928 nach Magdeburg, wo ich im Frühjahr 1934 am Staatlichen Dom- und Klostergymnasium die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte vom S.-S. 1934 bis W.-S. 1936/37 in Halle Medizin mit Ausnahme des Winterhalbjahres 1935/36, in dem ich meiner Arbeitsdienstpflicht genügte. Im Frühjahr 1937 bestand ich in Halle die ärztliche Vorprüfung mit gut. Im Anschluß daran studierte ich im S.-S. 1937 in Tübingen und vom W.-S. 1937/38 bis S.-S. 1939 in Halle Medizin. Im Herbst 1939 bekam ich wegen der besonderen Umstände die vorzeitige Bestallung als Arzt.